

# 抗ヒスタミン薬が有する免疫抑制作用についての電気生理学的検討

著者	齊藤 和智
号	88
学位授与機関	Tohoku University
学位授与番号	医第3515号
URL	<a href="http://hdl.handle.net/10097/00126420">http://hdl.handle.net/10097/00126420</a>

氏名	さいとう かずとも 齊藤 和智
学位の種類	博士(医学)
学位授与年月日	平成31年3月6日
学位授与の条件	学位規則第4条第2項
最終学歴	平成18年3月 東北大学医学部医学科 卒業
学位論文題目	抗ヒスタミン薬が有する免疫抑制作用についての電気生理学的検討
論文審査委員	主査 教授 山内 正憲 教授 布施 昇男 教授 館 正弘

## 論文内容要旨

### 【背景】

胸腺由来リンパ球の細胞膜表面には、電位依存性遅延整流性  $K^+$ チャネルのひとつである Kv1.3 チャネルが数多く発現しており、リンパ球の活性や増殖において重要な役割を果たしている。Kv1.3 チャネルを介した  $K^+$ の細胞外への移動が細胞内への  $Ca^{2+}$ の流入を引き起こし、カルシニューリン経路が活性化され、その結果、炎症性サイトカインの産生やリンパ球の増殖が促され、細胞性免疫が賦活化される。

抗アレルギー薬の一つである抗ヒスタミン薬は、種々のアレルギー性疾患に対する治療薬として広く用いられているが、 $H_3$ 受容体以外の3種類のヒスタミン受容体 ( $H_1$ 、 $H_2$ 、 $H_4$ ) が免疫系に関与している。 $H_1$  受容体拮抗薬のうち第二世代抗ヒスタミン薬は、本来の薬理作用である抗アレルギー作用に加えて、リンパ球からの炎症性サイトカインの生成を抑制することにより、免疫抑制作用を示す。脂溶性の比較的高い抗ヒスタミン薬が、細胞膜を直接的に障害し、Kv1.3 チャネル電流に影響を与える可能性がある。そこで、本研究1では、パッチクランプ法を用いて、抗ヒスタミン薬の Kv1.3 チャネル電流に対する影響を検討した。さらに、電気的細胞膜容量 (membrane capacitance; Cm) を測定することで、細胞膜の構造変化を観察するとともに、電子顕微鏡を用いた形態学的な解析方法も併用することで、免疫抑制作用の作用機序に関する検討を行った。

また、近年では、自己免疫性疾患のみならず、糖尿病や慢性腎不全を含む代謝性疾患の病態形成過程において、慢性炎症や免疫反応の過剰な賦活化が関与することが明らかとなっている。慢性腎不全においても炎症性細胞からのサイトカイン産生が腎線維化の進行に関与することが報告されており、Kv1.3 チャネルが病態進行に寄与している可能性がある。そこで、本研究2では、これまでの報告に倣って、慢性腎不全における炎症性細胞および細胞増殖マーカーの発現状態を調べるとともに、リンパ球の増殖や腎線維化に対する Kv1.3 チャネルの生理的意義を検討し、Kv1.3 チャネル阻害作用を持つ抗ヒスタミン薬の抗線維化薬としての有用性を探った。

### 【方法と結果】

マウス胸腺リンパ球を単離し、パッチクランプ法を用いて、抗ヒスタミン薬の Kv1.3 チャネル電流に対する影響を比較検討した。セチリジンとフェキソフェナジンは、ピーク電流には僅かに影響を与えたのみであったが、パルス終末電流を有意に抑制した。一方、アゼラスチンとテルフェナジンは、ピーク電流およびパルス終末電流を有意に抑制した。抗ヒスタミン薬が Kv1.3 チャネル電流を有意に抑制したことから、細胞膜に対して、何らかの構造変化を与えている可能性が

(書式13)

あり、Cm の変化を観察した。セチリジンとフェキソフェナジンは Cm に変化を与えなかったが、アゼラスチンとテルフェナジンは Cm を有意に減少させた。さらに、電子顕微鏡を用いて、薬剤投与後の細胞膜の微細構造を観察すると、細胞の大きさやエンドサイトーシスの過程に影響を与えなかった。

5/6 腎摘除慢性腎不全モデルラットでは、腎臓皮質領域にリンパ球やマクロファージなどの炎症性細胞が数多く浸潤し、腎臓間質領域は浮腫と線維化で拡大していた。また、腎不全の進行とともに、浸潤したリンパ球の細胞膜上に Kv1.3 チャネルが過剰発現していた。

#### 【結論】

抗ヒスタミン薬はリンパ球 Kv1.3 チャネルを阻害することで免疫抑制作用を発揮することことが明らかとなった。特に、脂溶性の高いアゼラスチンとテルフェナジンは、脂質二重膜の膜間距離を増加させ、Cm を減少させる可能性が示唆された。

慢性腎不全の腎線維化に Kv1.3 チャネルの過剰発現が関与し、病態の進行を促すことが考えられた。Kv1.3 チャネル阻害作用を持つ抗ヒスタミン薬が、慢性腎不全における抗線維化薬として有用となる可能性を秘めている。

## 審 査 結 果 の 要 旨

博士論文題目 抗ヒスタミン薬が有する免疫抑制作用についての電気生理学的検討

受付番号 18B-3 氏名 齊藤 和智

本研究では、電気生理学的手法であるホールセル・パッチクランプ法を用いて、第二世代抗ヒスタミン薬が有する免疫抑制作用について詳細に検討されている。マウス胸腺を用いて、リンパ球に発現する Kv1.3 チャネル電流に対する抗ヒスタミン薬の影響を比較検討するだけでなく、電気的細胞膜容量の測定ならびに電子顕微鏡を用いて細胞膜微細構造の観察も併せて行うことで、その作用機序に関する考察を加えていることに本研究の意義があると考えられる。また、各抗ヒスタミン薬の脂溶性の違いに着目し、免疫抑制作用の強さを考察した点も興味深い。先行研究では、カルシウム拮抗薬や非ステロイド性抗炎症薬が本来の薬理作用に加えて免疫抑制作用を有することが電気生理学的手法により明らかにされているが、本研究のように、組織学的な検討を加え、作用機序に考察を加えた研究は少なく、新規性を有する研究であるとともに、今後の可能性を示唆させる研究であった。

また、ラット慢性腎不全モデルを用いた研究では、リンパ球やマクロファージなどの炎症性細胞における Kv1.3 チャネルの過剰発現が病態の進行を促すことが示唆された。近年、自己免疫性疾患のみならず、悪性腫瘍やアテローム性動脈硬化、糖尿病や慢性腎疾患を含む代謝性疾患の病態形成過程においても、慢性炎症や免疫反応の過剰な賦活化が関与することが知られている。本研究は、これを裏付ける研究となるとともに、抗ヒスタミン薬の慢性腎不全における腎線維化抑制作用に関する考察もなされており、新薬開発への架け橋となる可能性もあり、高く評価できる研究であった。

最後に、本研究は、抗ヒスタミン薬が免疫抑制作用を発揮することを細胞レベルで証明するだけではなく、慢性腎不全における抗線維化薬としての可能性を考察しており、基礎研究の成果を臨床使用に繋げようとする真摯な態度は、研究者として、また、一臨床医として、大きく成長したと確信できる姿である。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。

### 学力確認結果の要旨

審査委員出席のもとに、学力確認のための試問を行った結果、本人は医学に関する十分な学力と研究指導能力を有することを確認した。

なお、英学術論文に対する理解力から見て、外国語に対する学力も十分であることを認めた。